

Année 1931

N^o 44

POUR LE

Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

Etienne-Marcel CHOLLET

Né le 24 Juillet 1905 à Chabris (Indre)

Accidents d'intoxication
produits chez le mouton
par l'administration
d'Extraits de Fougère Mâle

JURY { *Président* : M. LEPER, Pr à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. HENRY { professeurs à l'École Nationale
 { M. LESBOUYRIES { vétérinaire d'Alfort

Imprimerie PRAX Henri
Marans (Ch.-Inf.)

1931

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Personnel enseignant de l'École Vétérinaire d'Alfort

Directeurs honoraires: MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE,

Directeur: M. E. NICOLAS.

Professeurs honoraires: MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Ecoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, H. VALLÉE,

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM..
Anatomie descriptive des animaux domestiques .	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale	MAIGNON,
Physique et chimie médicales, toxicologie, pharmacie	NICOLAS,
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; zoologie	HENRY,
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers; clinique; séméiologie et propédeutique, jurisprudence	ROBIN
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure	COQUOT,
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique; médecine opératoire, obstétrique	LESBOUYRIES
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique .	PANISSET,
Histologie et embryologie, anatomie pathologique; autopsies	PETIT.
Zootéchnie et économie rurale	DECHAMBRE.
Agronomie, botanique et hygiène; matière médicale	{ DECHAMBRE; ET HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale	VERGE.

PROFESSEUR AGRÉGÉ

M. LESBOUYRIES

CHEF DE TRAVAUX AGRÉGÉ

M. SIMONNET.

CHEFS DE TRAVAUX

M. MONVOISIN,	VALADE
M. MOUSSU (R.)	BRION

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

Année 1931

N° 44

THÈSE

POUR LE

Doctorat Vétérinaire (Diplôme d'Etat)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

Etienne-Marcel CHOLLET

Né le 24 Juillet 1905 à Chabris (Indre)

Accidents d'intoxication produits chez le mouton par l'administration d'Extraits de Fougère Mâle

JURY { *Président* : M. Lœper, Pr à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. Henry { professeurs à l'École Nationale
 { M. Lesbouyries { vétérinaire d'Alfort

Imprimerie PRAX Henri
Marans (Ch.-Inf.)

1931



L'extrait éthéré de Fougère mâle est un médicament dont l'usage s'est énormément accru depuis une vingtaine d'années en thérapeutique vétérinaire. C'est qu'il constitue le traitement de choix de la distomatose qui fait toujours de grands ravages chez les ovins et les bovins, animaux qui n'ont cessé de prendre de la valeur dans ces dernières années.

Par suite de cette augmentation de la consommation en extrait, par suite aussi, croyons-nous, de certains modes de fabrication, les accidents d'intoxication sont devenus de plus en plus nombreux, et les praticiens, à juste titre, n'ont plus la même confiance dans les préparations que leur livre aujourd'hui le commerce.

Ayant observé en 1927, une première série d'accidents par photosensibilisation due à l'extrait éthéré de Fougère mâle, nous fûmes amenés, avec notre confrère le Dr BOURDON, à en faire la relation dans le *Recueil de médecine vétérinaire*. A la suite de cette publication, des praticiens, mis en éveil, constatèrent des faits semblables. C'est ainsi que nous eûmes l'idée d'entreprendre ce travail.

Nous avons pensé, tout d'abord, à ne nous occuper que de la photosensibilisation. Mais, comme les acci-

dents produits par l'usage de ce médicament se sont révélés être dus aussi à d'autres causes, nous avons cru qu'il serait nécessaire de consacrer une partie de notre thèse à ces intoxications diverses. Nous essayerons de montrer que lorsqu'il est bien préparé, l'extrait éthéré peut être employé sans danger et continuer à rendre les grands services que l'on escomptait de lui.

Dans le courant de ces pages nous allons tout d'abord étudier succinctement l'extrait de Fougère mâle : sa préparation, ses propriétés et sa composition chimique, ses usages et les modes d'administration.

Puis nous aborderons les accidents produits :

- 1° par l'extrait préparé à l'aide d'éther sulfurique ;
 - 2° par les extraits préparés avec d'autres solvants, notamment des dérivés chlorés organiques.
 - 3° par les phénomènes de photosensibilisation.
-

CHAPITRE PREMIER

L'EXTRAIT ETHERE DE FOUGERE MALE

Avant d'entreprendre l'étude des accidents que l'on est susceptible d'observer dans l'emploi de l'extrait de Fougère mâle, il nous a paru nécessaire de rappeler ce qu'est l'extrait éthéré, de ce rhizôme ; comment, il est préparé, quelles sont ses propriétés, quelle est sa composition, ses usages thérapeutiques et ses modes d'administration.

L'extrait éthéré de Fougère mâle est ce qui reste, après évaporation du solvant, du liquide d'épuisement par l'éther, du rhizôme de Fougère mâle.

Nous aurons donc à envisager tout d'abord :

Le rhizôme de Fougère mâle ;

L'éther ;

L'épuisement ;

L'évaporation du solvant.

LE RHIZOME DE FOUGÈRE MALE

Le rhizôme de Fougère mâle est la tige souterraine de *Polypodium filix-mas* L. Ce rhizôme, dit MANQUAT,

« qu'on utilise comme ténifuge, est composé d'un grand nombre de tubercules oblongs, recouverts d'une enveloppe brune, écailleuse ; il a une odeur nauséuse ; sa saveur est d'abord sucrée puis amère, astringente et nauséuse. Il contient une huile grasse volatile, de la résine, un sucre incristallisable, de l'amidon, des essences, du tannin, de l'acide filicique, etc... Le principe actif n'est pas exactement connu ; suivant POULSON, il est constitué par l'acide filicique, substance très toxique, facilement soluble dans les corps gras et dans les huiles. Peut-être existe-t-il encore d'autres principes actifs, en particulier l'aspirine, dont les effets physiologiques sont plus intenses que ceux de l'acide filicique, sans qu'il soit démontré que cette substance soit anthelmenthique (BOEHM) ».

Le rhizôme ne doit être utilisé que lorsqu'il est frais ; sinon, on ne doit utiliser que les parties qui sont encore vertes. Notons bien ce détail en passant, il explique la présence de la chlorophylle dans l'extrait ; nous y reviendrons plus loin.

D'après Edmond SCHMIDT, on doit utiliser le rhizôme de Fougère mâle vraie : *Aspidium filix-mas*, sans aucun mélange et récolté dans les régions montagneuses, de préférence sur rocaille, pendant les mois d'août, septembre et octobre. Le rhizôme sera pourvu de ses bourgeons, sa cassure, et la leur sera verte et non grise. On le mondera de ses parties anciennes et des squames foliacées rougeâtres ; mais on aura soin

de ne pas le décortiquer. Il sera alors séché à 40° à l'étuve en couche mince, et il servira de suite à la préparation de l'extrait. Pour cela, il sera réduit en poudre demi-fine passée au tamis n° 9.

L'ÉTHER

Le véhicule employé est l'oxyde d'éthyl, de formule $(C^2H^5)^2O$ couramment nommé éther sulfurique.

Edmond SCHMIDT conclut de ses essais que l'éther à 0,720 est celui qui convient le mieux, en regard de celui à 0,725 et de l'éther alcoolisé du codex. En effet, c'est cette première catégorie d'éther qui permet d'obtenir les plus fortes concentrations en filicine brute, quelle que soit l'époque de récolte du rhizôme.

L'ÉPUISEMENT

Il peut se faire à froid ou à chaud. Quelle que soit la manière dont on opère, il faut laisser macérer pendant 48 heures. Après quoi, on déplace par l'éther. La quantité de véhicule est suffisante lorsque le liquide sort incolore au bas de l'appareil. On exprime le liquide contenu dans la poudre et on le réunit à celui qui provient du déplacement ; puis on filtre en vase clos.

ÉVAPORATION DU SOLVANT

On élimine la plus grande partie de l'éther en distillant au bain-marie, puis on termine en évaporant

dans une capsule de porcelaine à une température aussi basse que possible.

E. SCHMIDT conseille de ne pas éliminer totalement l'éther. Il prétend que les extraits ayant une odeur légèrement éthérée agissent aussi bien que les autres, et qu'ils « empêchent ou atténuent tout au moins dans une certaine mesure les vertiges et les crampes d'estomac ».

La présence de l'éther dans l'extrait aurait aussi une influence sur sa conservation, en l'augmentant, et en retardant l'apparition des grumeaux.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

L'extrait éthéré de Fougère mâle, lorsqu'il est bien préparé, doit avoir une couleur verdâtre. Lorsqu'il est vert, c'est qu'il contient une assez forte quantité de cuivre. Sa consistance semi-fluide est celle d'un sirop. Son odeur légèrement éthérée, traduit la présence d'un reste d'éther. Il doit être limpide, tout au moins quand il vient d'être préparé.

COMPOSITION CHIMIQUE

Bien que sa composition soit encore mal connue dans son intimité, on est parvenu à isoler un assez grand nombre de corps bien définis.

L'Acide flicique est une poudre cristalline d'un jaune clair, insoluble dans l'eau et l'alcool ordinaire,

peu soluble dans l'alcool concentré, plus soluble dans l'éther et le sulfure de carbone ; il se dissout facilement dans les huiles grasses et dans l'essence de térébenthine. KAUFFMANN le rend responsable, d'après FROHNER, de la toxicité de l'extrait, et la plupart des auteurs sont de cet avis. C'est ce qui fait proscrire l'huile dans l'administration, celle-ci favorisant l'absorption de l'acide en le solubilisant.

La Filicine brute est une poudre dont la couleur va du blanc jaunâtre au rouge clair. MOUSSU la regarde comme un des principes actifs et estime qu'un bon extrait doit en renfermer de 15 à 16 %.

L'Aspidine cristallise en longs prismes minces et réunis en rosettes. Au microscope on distingue 6 pans dont deux opposés peu développés. Les extrémités sont en pointes aigues ; ils sont presque incolores, paraissant jaunâtres.

L'Acide flavaspidique se présente en longs prismes hexagonaux, dont deux pans opposés sont beaucoup plus développés que les autres. Ils sont d'une belle couleur jaune, tant à l'œil nu qu'au microscope.

L'Albaspidine se présente en aiguilles fines, incolores, facilement solubles dans l'éther et la benzine.

L'Aspidinol est formé de flocons blancs, volumineux, formés d'aiguilles fines qui, desséchées, donnent une poudre blanche teintée en jaune.

Le Rouge Filicique constituerait les matières résineuses. Il semble assez mal défini.

La présence de la Chlorophylle est démontrée, c'est à elle que l'extrait doit sa couleur verdâtre. Il est fort probable qu'elle y est accompagnée par de la xanthophylle, puisque cette dernière se rencontre dans les végétaux, même là où l'on ne trouve pas de chlorophylle.

Le Cuivre pour certains s'y trouverait normalement, en très faible quantité il est vrai. En tout cas, quand l'extrait est vert franc, le cuivre ne peut être qu'une impureté provenant des appareils. On ne rencontre guère que 0,044 gr. au maximum de cuivre pour 100 gr. d'extrait.

USAGES

En médecine humaine, ce sont surtout les propriétés anthelmenthiques de la fougère mâle que l'on cherche à utiliser. D'après nombre d'auteurs, cette drogue constitue le meilleur ténifuge.

En thérapeutique vétérinaire, ses vertus vermicides sont bien mises à profit pour lutter contre les cestodes ; mais le médicament étant cher, on a souvent recours à d'autres produits pour les grands animaux, et on le réserve aux petites espèces. Le Pr. Moussu a essayé l'extrait contre la Cœnurose du mouton. L'influence quoique faible est réelle surtout au début de l'évolution. Ces dernières années, on en a préconisé l'emploi contre la Coccidiose du lapin. Mais c'est sur-

tout contre un trématode, *Fasciola hépatica*, qu'est destinée la majeure partie du produit. C'est le médicament de choix à mettre en œuvre contre la distomatose ; encore faut-il bien être sûr de ne pas être en présence de *Dicrocoelium lanceatum* et que l'extrait soit bien titré. Les professeurs RAILLET, MOUSSU et HENRY ont longuement insisté sur les conditions que devait remplir l'extrait de Fougère mâle.

ADMINISTRATION

En humaine, on insiste beaucoup sur la proscription des purgatifs huileux ; ceux-ci devant augmenter la toxicité.

En vétérinaire, il faut distinguer si l'on cherche l'action sur les ténias ou si l'on veut atteindre des parasites situés dans le foie.

Dans le premier cas, tout se passant dans l'intestin, on a avantage à contrarier l'absorption du médicament et à donner par exemple, une purge au calomel, au lieu d'huile de ricin.

Il n'en est plus de même dans le deuxième où, comme l'a démontré BUSQUET, il faut au contraire favoriser cette absorption. En effet, le parasite est dans le foie et c'est par le sang qu'on va l'atteindre. L'élimination de la félicine qui est passée dans le courant sanguin, se fait électivement par la bile, et elle est en partie réabsorbée et l'on comprend que c'est avec

l'absorption la plus grande que le médicament donnera son effet maximum. Le même auteur indique avoir pratiqué l'injection intra-vasculaire en suspension gommeuse à raison de cinq milligrammes par kgr.

CHAPITRE DEUXIEME

INTOXICATIONS PAR L'EXTRAIT ÉTHÉRÉ

PROPREMENT DIT

A. C. GUILLAUME énonce comme principe fondamental de la biologie thérapeutique, que : « Tout agent nocif peut être utile, c'est affaire d'individus, d'espèces, et de doses », et le corollaire suivant : « Tout agent thérapeutique peut, dans certaines conditions, être nocif ».

Nombreux, en effet, sont les médicaments qu'il faut manier avec prudence : l'extrait éthéré de Fougère mâle en est un, et il a donné nombre d'accidents, tant en médecine humaine que vétérinaire.

Les accidents mortels ne sont pas rares, KAUFFMANN rapporte qu'un homme est mort après ingestion de 45 grammes d'extrait. Un enfant de trois ans a succombé à l'absorption de 8 grammes de ce produit.

FROHNER a vu succomber un petit chien à la dose de 2 grammes, un chien de 18 kilogrammes à celle de 20 grammes et un autre de forte taille à 6 grammes, une brebis de 40 kilogrammes est morte avec 25 grammes

d'extrait, une vache de 300 kilogrammes avec 100 grammes.

Ce qui frappe tout d'abord chez les chiens, ce sont les différences énormes entre les doses qui ont provoqué la mort. Si l'on fait abstraction du petit chien, qu'une dose de 2 grammes suffit à tuer, il ne reste pas moins un écart de 16 grammes entre les doses mortelles pour deux chiens adultes de tailles assez voisines. Il est vrai que la dose de 20 grammes surtout, est énorme, si l'on s'en rapporte aux indications thérapeutiques. Le Professeur HENRY indique de 1 gramme à 1 gr. 5 dans la mixture verte, FROHNER de 0 gr. 5 à 5 grammes.

Si l'on envisage le cas de la vache, on se rend compte que la dose est forte par rapport à celles données par les classiques : CADIOT préconise 50 grammes pour 400 kilogrammes, ce qui fait 1 gramme pour 8 kilogrammes, tandis que le malade avait reçu 1 gramme pour 3 kilogrammes, c'est-à-dire plus du double. Pour le professeur HENRY, il ne faut pas dépasser 30 grammes d'extrait titrant 18 à 20% de filicine brute. Le professeur MOUSSU préconise 1 gramme pour 10 kilogrammes, avec un maximum de 50 grammes pour un bovidé de 500 kilogrammes et au-dessus.

La brebis, elle, avait reçu 25 grammes, c'est-à-dire 1 gramme pour 1 kg., alors que tous les auteurs sont d'accord pour donner 1 gramme pour 6 kilogrammes.

Il faut remarquer que l'auteur n'a pas indiqué si

dans ces cas de mort les doses indiquées avaient été administrées en une seule fois ou par fractions, et durant plusieurs jours de suite.

On peut penser que ces cas isolés ne sont que des exceptions, qu'ils proviennent du coefficient de sécurité trop faible du médicament et d'une sensibilité tout à fait anormale du sujet. Il n'en est plus de même quand on a une assez forte mortalité dans un troupeau d'ovins soumis au traitement.

Nous supposons bien entendu que le médicament ne provoque pas la mort par d'autres moyens que sa toxicité. Quand l'opération est mal conduite, il peut y avoir des accidents de fausse route, déclanchant l'évolution d'une broncho-pneumonie gangreneuse.

Le professeur HENRY conseille de ne pas traiter pendant la première période de la maladie, c'est-à-dire quand les parasites ne sont pas encore fixés dans les canaux biliaires. Il insiste même beaucoup sur ce fait, qu'à ce moment, les parasites fuient devant le médicament, traumatisent ainsi le tissu hépatique dans tous les sens, et augmentent les désordres et la gravité des lésions. Il y a certainement des cas de mort que l'on peut rapporter à cette sorte d'accident. Cependant, le praticien n'a pas souvent l'occasion d'instituer un traitement trop hâtif, le propriétaire des animaux ayant généralement tendance à consulter assez tardivement. Aussi ce n'est pas là qu'il faut chercher l'explication

d'une mortalité pouvant aller jusqu'à 10 % à la suite de la médication.

Les animaux (nous nous occupons ici des ovins) sont dans un état de cachexie qui va souvent jusqu'à l'apparition des œdèmes. Ils doivent donc offrir à ce moment-là une bien moindre résistance, à un toxique quelconque, fût-il médicament et dût-il les débarrasser des parasites. Le vieil adage qui dit qu'avant tout il ne faut pas nuire reste toujours vrai et tel médicament non toxique sur un individu sain, peut le devenir sur un organisme malade. A la suite d'observations faites sur le traitement de la cachexie aqueuse par l'extrait de Fougère mâle, M. G. RNIZ conclut que chez le mouton, on se trouve en présence de susceptibilités et de sensibilités individuelles très marquées. Des animaux supportent très bien le médicament, d'autres restent malades pendant 24 à 48 heures et il peut y avoir une mortalité allant jusqu'à 10 %. Il serait intéressant de savoir à quoi sont dues de si grandes variations dans la sensibilité individuelle. Il ne faut pas oublier que dans un troupeau, tous les individus sont loin d'être infestés au même degré ; la meilleure preuve, c'est que, même sans traitement, un certain nombre de sujets survivent. Ce sont ceux qui étaient peu parasités, et qui, continuant à l'être, constitueront des porteurs de germes et contribueront dans une large mesure à perpétuer la maladie. Cette hypersensibilité des sujets, si nous osons dire, est-elle fonction du para-

sitisme ou d'un autre facteur qu'on ne peut apprécier ? Il est certain, et nous l'avons remarqué, que lorsqu'on traite un troupeau infesté, la mortalité ne s'arrête pas de suite. Il y a toujours quelques sujets qui meurent et dans les survivants un certain nombre restent des non-valeurs, ne pouvant être mis en état. Tout le monde est d'accord dans ce cas, les animaux dont il s'agit sont ceux qui étaient le plus parasités. Pour les uns, d'une part, les lésions hépatiques trop importantes et d'autre part, la trop grande faiblesse, n'ont pas permis la guérison, et pour les autres, il subsiste des lésions chroniques du foie trop importantes pour permettre le retour à la santé..

Ceci est un fait acquis depuis longtemps et n'est pas imputable au médicament. En dehors de cette mortalité, normale peut-on dire, on est parfois en présence d'une mortalité plus importante, que par opposition, nous qualifions d'anormale. Force nous est bien dans ce cas d'incriminer le médicament, puisque nous ne pouvons mettre en jeu que deux facteurs : parasitisme et médicament, avec, il est vrai, la faculté de les combiner.

On sait que le foie est une glande à fonctions multiples et importantes, et qu'entre autres, il joue un rôle antitoxique de premier ordre. Cette fonction varie avec l'état de la cellule hépatique et diminue quand celle-ci est lésée. Il semble normal que cette diminution soit proportionnelle à l'importance de l'infestation.

On peut donc penser qu'un certain nombre d'animaux meurent par carence de la fonction antitoxique du foie, mais ce sont justement les plus parasités, et ils font partie de la première catégorie de victimes. Ainsi de cette façon aussi, on n'arrive à expliquer que le premier genre de mortalité, celui que nous avons qualifié de normal.

L'extrait, ou tout au moins certains extraits, est donc toxique par lui-même. Et de la façon dont arrivent les accidents, la dose nocive est très voisine de la dose thérapeutique. Le rapport nommé coefficient de sécurité se rapproche de l'unité.

Nous n'avons envisagé jusqu'ici que les accidents mortels, nombre de sujets sont intoxiqués sans pour cela succomber. Quels sont alors les symptômes ?

Chez l'homme (SCHMIDT) « les préparations de fougère mâle peuvent donner lieu à des phénomènes d'empoisonnement qui se manifestent par des vomissements, des syncopes, des convulsions et fréquemment par des troubles graves de la vue pouvant aboutir à la cécité passagère ou même durable ». D'autre part, ETIENNE et PERRIN ont signalé que l'ingestion de fougère mâle peut provoquer un ictère hémolytique. Ils en décrivent deux observations ; l'une sur un homme de 29 ans avec 6 gr. d'extrait, l'autre sur un homme de 30 ans avec 8 gr. Pour ces auteurs, l'action est analogue à celle du chloroforme, de l'essence de térébenthine, de l'acide pyrogallique et du toluylène diamine.

Sur les animaux, on observe des troubles gastro-intestinaux, nerveux et congestifs. Les douleurs abdominales apparaissent les premières avec les vomissements et la diarrhée. Il y aurait en somme, grande exagération du pouvoir purgatif de l'extrait que l'on ne peut mettre en doute.

Les symptômes nerveux se traduisent par des syncopes, des convulsions, de l'amaurose (il y a dilatation pupillaire). Comme terme ultime on a de la paralysie qui, elle, précède en général la mort. Les phénomènes congestifs s'observent sur les poumons et les reins ; l'urine est albumineuse.

Les lésions relevées à l'autopsie sont celles d'une gastro-entérite hémorragique, d'une congestion pulmonaire, rénale, et de tous les centres nerveux. FROEHNER a constaté à l'autopsie de la néphrite parenchymateuse et de la cystite.

La plupart des auteurs sont d'accord pour accuser l'acide filicique de tous ces méfaits et s'appuient sur sa solubilité dans les huiles grasses pour y voir une sorte d'incompatibilité. L'acide filicique est en effet très toxique, mais il ne doit pas être la seule substance en cause. Les variations de teneur en acide filicique des différents extraits, ne sont pas telles qu'elles puissent rendre compte des grandes différences entre les doses toxiques. Or nous avons vu plus haut que ces doses toxiques présentent des écarts vraiment surprenants.

D'après les lésions observées, on peut éliminer la

filicine. BUSQUET a montré que celle-ci s'éliminait électivement par le foie. Avec ce que l'on sait de la pathogénie des néphrites toxiques, ce n'est pas elle qui peut être tenue pour responsable de cette congestion rénale, elle devrait plutôt déterminer des troubles hépatiques. Peut-être pourrait-on y rapporter l'ictère hémolytique observé en humaine, le foie étant très douloureux dans ce cas.

CHAPITRE III

INTOXICATIONS PAR DES EXTRAITS PREPARES AVEC D'AUTRES SOLVANTS QUE L'ETHER.

Nous avons vu que l'extrait devait correspondre, sinon à une composition rigoureusement constante, du moins à une préparation minutieuse permettant de s'en rapprocher le plus possible.

On est donc susceptible de rencontrer, dans le commerce, des extraits plus au moins impurs, ou dont la préparation s'écarte plus au moins de la normale.

Nous ne pensons pas que ces différences doivent retenir beaucoup pour expliquer la photosensibilisation, mais il n'en est pas de même pour les autres accidents, dont un certain nombre peut s'y rapporter.

Tout d'abord, la nature du solvant entre en jeu. Quand ce n'est que de l'éther, la solubilité des différents corps diminue quand on s'écarte de l'éther à 0,720. Il y a tendance à une diminution de la toxicité, plutôt qu'à une augmentation, à moins que certaines substances encore indéterminées soient plus solubles dans l'eau ou l'alcool que dans l'éther, et qu'elles soient dangereuses.

Si le solvant n'est plus de l'éther, il peut entraîner des substances qui seraient restées sans cela. Mais alors la toxicité participe encore de celle du rhizôme à moins que ces solvants soient capables par des réactions plus ou moins complexes d'engendrer des principes nocifs. Ou encore ces solvants peuvent être nocifs par eux-mêmes, et, incomplètement éliminés, produire certains troubles. Ces véhicules autres que l'éther, seraient des dérivés chlorés organiques ; ceux de poids moléculaire le moins élevé : tétrachlorure de carbone, tétrachloréthane. Ils peuvent être souillés et les impuretés rester dans l'extrait. GOUBEAU et KIEFFER signalent les grands dangers du chlorure de soufre et recommandent de n'employer que du tétrachlorure rigoureusement dépourvu de cette substance. Or, il semble que si ce composé est instable en présence de l'eau, il est parfaitement stable dans les autres conditions.

L'emploi du tétrachlorure de carbone et de l'éthane tétrachloré en thérapeutique vétérinaire a permis de relever un certain nombre d'intoxications bien que, sur ce sujet, les avis soient très partagés.

Le tétrachlorure de carbone peut provoquer la mort avec des lésions de gastro-entérite et de congestion du foie et des reins. Les ruminants sont plus sensibles à son action toxique que les autres animaux. Pour éviter les accidents il faut employer du méthane tétrachloré rigoureusement pur et non celui du commerce. ROGER et RICAUD, qui l'ont employé chez les ruminants, tout

en faisant son éloge, ont enregistré des accidents. A leur avis, il n'y a pas grand danger si l'on intervient sur des animaux diarrhéiques, mais il n'en est plus de même dans le cas contraire.

Le tétrachloréthane possède une toxicité assez grande, bien qu'elle ait été niée. Il agit surtout sur les centres nerveux et le foie, provoquant souvent la mort.

Quelle que soit la nature du solvant, la dose qui se trouve ingérée avec l'extrait de fougère mâle est toujours faible et ne peut sans doute, à elle seule, provoquer l'empoisonnement. Mais il ne faut pas oublier que ces composés sont souvent impurs, et que les impuretés qu'ils contiennent peuvent posséder une toxicité très grande, même à très faible dose, tel le chlorure de soufre. D'autre part, dans les extraits qui ne sont pas employés de suite, s'il y a contact avec l'air, il peut se produire des phénomènes d'oxydation aboutissant à la formation de produits chlorés oxygénés et l'on sait la toxicité du phosgène qui rentre dans cette catégorie.

Un autre véhicule que l'éther pourrait donc nuire à la conservation du produit et lui conférer des propriétés nocives tout à fait insoupçonnées.

On a signalé aux Etats-Unis que la Fougère mâle peut être falsifiée par des rhizômes d'*Osmunda cinnamomea* L. et d'*Aspidium aculeatum* SWARTZ. Ici on peut se rapporter aux caractères botaniques, mais avec un extrait il doit être bien difficile de déceler la

fraude. Peut-être à la suite d'analyses fort compliquées peut-on avoir une suscipion ? D'autre part, MIRANDE signale que *Cystopteris alpina* Desv. contient dans ses parties vertes un glucoside à acide cyanhydrique dédoublable par une enzyme. D'après ce que l'on sait des glucosides cyanogènes, la réaction ne peut se faire qu'en présence d'eau. Il s'ensuit que dans la préparation d'un extrait éthéré, on pourrait le retrouver intact dans le médicament.

La présence du cuivre est chose démontrée, normale même pour certains. Cependant les doses ainsi ingérées sont si faibles que nous ne pensons pas qu'elles soient nocives. Que sont en effet, les 0,0022 grammes de cuivre qui seraient ingérés par un mouton avec 5 grammes d'extrait en regard des 1,5 grammes de sulfate qu'on lui administre dans le cas de strygylose gastro-intestinale. Une intoxication aiguë est peu à craindre avec les sels de cuivre, les vomissements étant très précoces, et constituant par cela même une excellente sauvegarde. Pourrait-on à la rigueur, par un usage prolongé, avoir une intoxication chronique, bien qu'on ait pu la reproduire expérimentalement chez le mouton, mais avec une dose quotidienne allant de 1 à 3 grammes de sulfate. Dans le cas qui nous occupe, nous sommes bien loin de compte.

CHAPITRE IV

LES ACCIDENTS DE PHOTOSENSIBILISATION

Nous n'avons pas l'intention de rappeler dans cette partie, tout ce qui a trait à la photosensibilisation. Ceci nous entraînerait beaucoup trop loin et sortirait du cadre que nous nous sommes assigné. On peut dire que la photosensibilisation est à l'ordre du jour actuellement, et l'actinothérapie doit y être pour beaucoup.

Notre but est de signaler que des accidents de photodynamisme ont été observés à la suite d'ingestion d'extrait éthéré de Fougère mâle, de décrire le phénomène, et de chercher, dans le médicament lequel de ses composants peut être rendu responsable.

Cependant, et pour cela même, il est indispensable de rappeler certaines généralités et même d'insister sur quelques points essentiels.

On nomme phénomène de photosensibilisation chez les animaux, les végétaux aussi bien que les minéraux, des phénomènes qui résultent de leur exposition à la lumière.

Les accidents le plus souvent observés chez les animaux sont d'abord, des accidents cutanés, sous-cuta-

nés, puis si l'action se prolonge, des accidents nerveux et gastro-intestinaux.

La lumière, ou le plus souvent une certaine radiation lumineuse, peut à elle seule déterminer certains accidents ; mais en général, ils ne se produisent que dans des circonstances particulières bien déterminées.

Dans ces cas, l'organisme a été « sensibilisé » à ces radiations qui, sans cela, auraient été inoffensives. Cette sensibilité particulière résulte de l'imprégnation de la cellule par des substances fluorescentes, et qui, par leur seule présence, modifient la réactivité cellulaire.

On voit donc que dans la photosensibilisation il y a deux causes : une cause prédisposante, qui est la sensibilité particulière de la cellule résultant le plus souvent de son imprégnation par une substance dite photodynamique et une cause déterminante qui n'est autre que l'action de certaines radiations lumineuses.

Nous allons donc étudier successivement chacun de ces deux facteurs :

SUBSTANCES PHOTSENSIBILISANTES

LE PHOTSENSIBILISATEUR OU PHOTOCATALYSEUR. —

C'est la substance qui, par sa présence dans la cellule et par sa présence seule, en modifie la sensibilité vis-à-vis de la lumière.

Nous disons par sa présence seule, car de même que

certaines réactions chimiques ne peuvent se produire sans la présence d'un corps appelé catalyseur qu'on retrouve intact en fin d'opération ; de même la sensibilité, ou mieux la réactivité cellulaire est influencée par le photosensibilisateur sans que celui-ci se trouve altéré, et ne puisse provoquer les désordres constatés.

La cellule vivante est douée de motricité, de sensibilité, elle se nourrit, grandit, se reproduit et meurt. Cette sensibilité de la cellule a lieu vis-à-vis de toutes les formes de l'énergie, avec une intensité variable.

Naturellement, cette sensibilité varie avec la cellule elle-même. C'est ainsi qu'on peut en voir l'augmentation vis-à-vis de la lumière depuis les microbes ou les amibes, jusqu'aux cellules rétiniennes, au fur et à mesure que les tissus se différencient.

Mais, si cette sensibilité varie de cellule à cellule, dans une même cellule, elle peut varier artificiellement sous l'action de ce que nous avons nommé plus haut le photosensibilisateur. C'est-à-dire que, toutes choses égales d'ailleurs, la présence du catalyseur va augmenter la réaction de la cellule à la lumière. Cette radiation qui eut été inoffensive va de ce fait devenir nocive.

Nous avons ainsi des substances qui sont capables de faire croître la courbe des variations de la sensibilité cellulaire, nous en avons aussi qui peuvent la faire décroître. Lors d'un traitement par injection intravasculaire de gonacrine, on a soin, pour empêcher

les accidents de photosensibilisation, d'administrer de la résorcine per os. Les effets de l'une et de l'autre substance semblent se détruire.

Nous avons dit plus haut que ces photosensibilisateurs étaient tous des substances fluorescentes. Qu'est-ce donc que la fluorescence, et quels sont ses rapports avec la lumière ?

Notre vénéré Maître le Professeur LETELLIER, dans son cours de physique de mathématiques élémentaires, nous définissait la fluorescence : « une phosphorescence de durée nulle. » Cette dernière est la propriété qu'ont certains corps d'être lumineux après avoir été exposés à une lumière dite excitatrice. Plus simplement, nous dirons que c'est le phénomène par lequel certaines substances deviennent lumineuses pendant le temps où on les expose à certaines radiations déterminées.

Toutes les radiations lumineuses sont-elles capables de provoquer ce phénomène ? Non, car dans tous les cas, — loi de STOKES, — la longueur d'onde de la lumière émise par fluorescence est plus grande que celle de la lumière excitatrice. L'expérimentation montre qu'elles vont du bleu inclus à très loin dans l'ultra-violet. Bien plus, il y en a qui éteignent la fluorescence. Ces radiations font partie de l'infra-rouge, elles sont comprises entre $0,8 \mu$ et 3μ . C'est une modalité de ce qu'on nomme l'antagonisme des radiations infra-rouges et ultra-violettes.

Si nous envisageons d'abord les substances chimiques capables de donner lieu à des accidents de photosensibilisation, nous trouvons : l'éosine, la florescéine, l'érythrosine, des dérivés de l'acridine (acriflavine, gonacrine). Toutes ces substances sont fluorescentes.

Si nous envisageons maintenant les plantes dont l'ingestion provoque des accidents, on constate que de toutes on peut extraire des principes fluorescents. C'est le cas du millepertuis avec l'hypéricine, du sarrazin avec sa teinture fluorescente, de l'extrait alcoolique de maïs et de la chlorophylle qui a donné à A. C. GUILLAUME des accidents de sensibilité actinique.

Ces extraits fluorescents étant capables de reproduire les mêmes accidents que les plantes qui les ont fournis, ce sont bien eux qui sont à incriminer.

Le fait que les substances photosensibilisantes sont toutes fluorescentes est frappant, et semble jouer un grand rôle dans la genèse des phénomènes de photocatalyse.

DES RADIATIONS LUMINEUSES. — Il faut bien s'entendre sur le sens des mots lumière et radiation lumineuse. Bien que nous soyons déjà loin de l'époque où l'on ne croyait la lumière constituée que par des rayons capables d'impressionner notre rétine, il nous semble qu'il est bon de donner quelques précisions.

La lumière est un mouvement vibratoire de l'éther. Ce mouvement est transversal et se fait dans tous les

azimuths. Ces deux données expliquent la propagation de la lumière dans le vide, la réflexion, la réfraction, la diffraction, les interférences et la polarisation.

La lumière est une forme de l'énergie cinétique, par opposition à l'énergie potentielle. Ce qui le prouve c'est que la lumière est capable de se transformer : en énergie mécanique (pression de radiation), en énergie calorifique et énergie électrique, et en énergie chimique. En outre, le principe de la conservation de l'énergie s'appliquant à toutes ces transformations, et les expériences de YOUNG, de FRESNEL et de BILLET montrant que nous avons un mouvement vibratoire, tout cela prouve bien que nous sommes en présence d'une énergie cinétique.

Ceci posé, quand on étudie la lumière complète, on voit qu'elle est formée de trois parties :

Une partie visible, qui est capable d'impressionner notre rétine, et dont la longueur d'onde va de $0,4 \mu$ à $0,8 \mu$.

Deux parties invisibles situées de part et d'autre de cette partie visible et qui se révèlent par des propriétés particulières. L'une l'infra-rouge de longueur d'onde $0,8 \mu$ à 314μ est douée de propriétés calorifiques. L'autre, l'ultra-violet, de longueur d'onde de $0,4 \mu$ à 100 U. A. est douée de propriétés chimiques.

Nous avons ainsi supposé que chaque partie du spectre avait des propriétés bien définies, il n'en est

rien : toutes les radiations possèdent à la fois toutes les propriétés, mais à des degrés différents.

Les radiations lumineuses rentrent ainsi dans la grande famille des radiations électro-magnétiques. C'est la théorie électro-magnétique de la lumière.

Si dans cette famille on considère toute l'échelle des longueurs d'onde depuis l'infini jusqu'à 0, on trouve d'abord les ondes hertziennes qui sont celles de la plus grande longueur d'onde. Viennent ensuite de 314 μ à 100 U. A., les radiations lumineuses, puis de 160 U. A. à 1/100 U. A., les rayons X. Enfin de longueur d'onde inférieure à 1/100 U. A., les rayons γ du radium.

Le tableau n'est d'ailleurs pas complet puisqu'il y a un vide entre les petites ondes hertziennes et l'infra-rouge. De plus, il y a une petite imperfection : l'ultra-violet et les rayons X se chevauchent de 100 à 160 U. A. Il est vrai qu'ils ont une propriété commune, celle d'exciter la fluorescence.

On voit donc qu'à côté des radiations lumineuses proprement dites il y a des radiations voisines et qui possèdent des propriétés analogues ; bien plus, elles peuvent elles aussi donner lieu à des accidents comparables à ceux de la photosensibilisation, témoins ceux qui sont observés en radiologie et en radiumthérapie.

Première observation

Voici la note que nous avons fait paraître dans le

Recueil de Médecine vétérinaire du 15 septembre 1927
avec le docteur-vétérinaire BOURBON.

Cette observation a été relevée en avril dernier sur un troupeau de moutons berrichons traités pour Distomatose par l'extrait éthéré de Fougère mâle à la dose de 5 grammes par jour, en mélange avec de l'huile comestible.

Afin de faciliter l'opération et de ne pas mélanger les sujets, le propriétaire procède comme suit : les animaux étant à la bergerie sont sortis à tour de rôle, traités, puis mis dans un clos contigu aux bâtiments de la ferme. Lorsque tout le lot est traité, on le rentre à la bergerie.

Au premier jour, le temps est nuageux ; mais au second le soleil est vif.

Lorsque deux heures après le début de l'opération, le berger voulut faire rentrer les moutons, il s'aperçut que certains présentaient une tête bouffie. Il les mit à la bergerie et nous fûmes alors consultés.

Les symptômes suivants sont constatés sur les plus atteints.

Les animaux sont tristes, ils portent la tête basse, et en extension sur l'encolure. Il y a œdème des oreilles, des paupières, des joues et de l'auge.

Les oreilles sont gonflées, tuméfiées, elles paraissent lourdes ; elles sont portées très bas, leur volume est quadruplé chez certains sujets. Les paupières sont tellement œdematiées que l'œil est caché et la vision est

impossible ; les joues tuméfiées donnent à la face un aspect bouffi. Les régions sous-glossienne et sous-laryngienne sont particulièrement atteintes, au bout d'un temps variant de une demi-heure à une heure. La peau est tendue, au palper, le doigt laisse sa trace dans l'œdème ; les ganglions sont inexplorables.

Ce sont les symptômes présentés par les plus atteints qui ne peuvent pas manger ou très difficilement. Certains moutons ne présentent aucun accident, d'autres, seulement une légère tuméfaction. La respiration est légèrement gênée.

Chez les plus atteints, au bout d'une courte station, 2 à 3 heures à l'ombre, les symptômes vont en s'atténuant. Quelques mouchetures au bistouri dans l'œdème sous-glossien soulagent les malades.

Les moutons restèrent à la bergerie pendant huit jours et n'ont plus présenté d'accident malgré la continuation du traitement à la Fougère mâle ; dans la suite, ils furent aux champs sans aucun trouble.

Il n'a pas été observé ni d'accidents nerveux, ni d'accidents digestifs, ni d'accidents dermo-épidermiques, sans doute parce que l'action de la lumière a été supprimée à temps.

Cette action de la lumière ne paraît pas douteuse ici, car, au dire du berger (qui connaît parfaitement son troupeau), les animaux les plus atteints sont ceux qui furent traités les premiers et qui, de ce fait, restèrent le plus longtemps exposés au soleil.

Ces symptômes et les conditions dans lesquelles ils sont apparus font songer à du phagopyrisme et cependant les moutons n'avaient consommé ni sarrazin, ni aucune des plantes connues jusqu'à présent comme photosensibilisantes. Nul doute donc que les accidents constatés soient dus au médicament administré.

L'extrait éthéré de Fougère mâle contiendrait lui aussi, normalement ou exceptionnellement, quelque substance fluorescente capable de provoquer des accidents de photosensibilisation¹. Il est bon d'en être prévenu et d'agir en conséquence.

Deuxième observation

Cette observation est faite par le docteur BOURBON, vétérinaire à Levroux, au mois de septembre 1927.

Sur un troupeau de moutons atteints de strongylose gastro-intestinale, il institua un traitement avec de l'extrait éthéré de Fougère mâle. L'administration est faite en émulsion huileuse et aux mêmes doses que dans le premier cas, mais cette fois-ci, mis en éveil par le phénomène observé en avril, il recommanda au propriétaire de tenir les moutons à l'ombre pendant toute la durée du traitement.

Les circonstances voulurent qu'ils fussent exposés au soleil d'une façon toute fortuite. Par un ciel nuageux, le troupeau fut conduit aux champs et brusquement le soleil se mit à briller. Le berger n'eut pas le temps d'y

1. A. C. Guillaume a mis en évidence expérimentalement une sensibilité actinique par la chlorophylle.

prendre garde que déjà les moutons présentaient les mêmes symptômes que ceux décrits dans la première observation. C'est-à-dire des signes d'œdème localisés aux paupières, aux oreilles, aux joues et à l'auge, et même de la dyspnée pour les plus atteints.

Le propriétaire prévenu ne s'alarma point, il fit rentrer le troupeau et les accidents s'arrêtèrent là. En se rendant sur les lieux, on put constater que l'alimentation tant aux champs qu'à la bergerie ne renfermait pas de plantes connues comme photosensibilisantes.

Dans ce cas aussi, c'est bien l'extrait éthéré qui doit être considéré comme responsable. Celui dont on se servait, tout en provenant de la même maison, n'était pas de la même fourniture.

Observation de la photosensibilisation par l'extrait éthéré de Fougère mâle.

Troisième observation

Nous devons celle-ci à notre confrère le docteur BODIN qui a eu la grande amabilité de nous la communiquer sans en faire par ailleurs la publication.

Sur un troupeau de moutons traités pour distomatose avec de l'extrait de Fougère mâle, les mêmes phénomènes de photosensibilisation que nous avons décrits précédemment ont été constatés à deux reprises.

Le premier jour du traitement, bien qu'il avait été recommandé au propriétaire de tenir ses animaux à l'ombre, il les exposa à la lumière et c'est dans le délai d'une demi-heure environ, que les symptômes apparu-

rent. Les moutons furent rentrés à la bergerie et il n'y eut pas d'accidents plus graves à déplorer.

Les jours suivants on tint les animaux à l'ombre et tout marcha bien.

Mais le cinquième jour qui suivit l'administration de la dernière dose, les moutons furent sortis au soleil, et les symptômes de photosensibilisation apparurent dans les mêmes délais.

Ajoutons qu'avant le traitement, aucun phénomène de photosensibilisation n'avait été constaté dans l'exploitation et qu'après un nouveau séjour à la bergerie, le troupeau n'a plus rien ressenti. Ceci prouve que dans ce cas encore les accidents sont bien dus à l'emploi de l'extrait de Fougère mâle.

Cette observation nous semble très intéressante, car elle prouve, d'une façon cruciale :

1° que l'absorption de la substance photosensibilisante est très rapide ;

2° tandis qu'au contraire son élimination est lente.

Nous verrons plus loin si nous pouvons en tirer une indication quant à la nature de la substance sensibilisante contenue dans l'extrait.

CONFIRMATION DE CE PHÉNOMÈNE PAR PLUSIEURS VÉTÉRINAIRES

Plusieurs praticiens de la région ont observé le phénomène sur des moutons après la parution de notre article dans le *Recueil de Médecine vétérinaire*. Le

Dr CHAVANCE, vétérinaire à SAINT-FLORENTIN, nous a signalé avoir remarqué vers le 10 octobre 1927 les symptômes décrits, sur des moutons qu'il traitait avec de l'extrait éthéré. Fait à retenir, le médicament ne provenait pas de la même maison que celui employé par nous.

ESSAI DE REPRODUCTION EXPERIMENTALE DE CES ACCIDENTS

Nous avons essayé de reproduire expérimentalement sur le cobaye, les accidents de photosensibilisation dus à l'extrait de Fougère mâle.

Ne connaissant pas la posologie pour cet animal, nous sommes partis de celle du mouton : 5 gr. d'extrait pour 25 kgs de poids vif, ce qui nous a donné 0,08 gr. pour un cobaye de 350 à 400 gr.

Pour l'administration, nous avons préparé une émulsion huileuse contenant 1 gr. d'extrait pour 25 cc. de mixture et nous avons donné 2 cc. par sujet.

Première expérience.

Septembre 1929, beau soleil. Nous avons pris deux cobayes du poids indiqué plus haut, de robe blanche avec quelques petites taches noir et feu sur le dos, une oreille, un œil, ou le chanfrein. Il y avait au moins une oreille qui n'était pas pigmentée, de même que le tour d'un œil et le bout du nez. Ce sont les parties que nous considérons comme les plus sensibles, en regard de ce qui se passe dans les autres espèces.

Vers 10 heures, nous avons fait absorber la dose de 2 cc. de la mixture à un des cobayes, et, gardant l'autre comme témoin, nous les avons exposés de suite en plein soleil.

Nous venons de quart d'heure en quart d'heure observer ce qui se passe.

Les deux sujets se comportent de la même façon ; ils sont tous deux visiblement gênés par le soleil, mais en dépit de l'exposition qui dure jusqu'à 16 heures, nous ne remarquons aucune rubéfaction ou tuméfaction.

• *Deuxième expérience*

Le lendemain de la première, mêmes conditions atmosphériques.

Pensant que, peut-être, la dose de la veille était trop faible, ou que l'organisme demandait à être imprégné depuis longtemps, nous recommençons en doublant la dose.

Les sujets ne furent pas plus incommodés que le jour précédent.

Troisième expérience

Toujours beau soleil et temps sec.

Cette fois-ci nous exposons aux radiations solaires, en plus des deux sujets, un cobaye entièrement blanc, aux yeux rouges et sans aucune trace de pigmentation (type albinos).

De même que les jours précédents, nous ne sommes

pas parvenu à déceler la moindre trace d'accident actinique.

Quelle peut-être la cause de cet échec, si échec il y a.

En premier lieu, on peut penser à la nature de l'extrait éthéré. Bien qu'étant de même origine que celui avec lequel nous avons enregistré les premiers accidents, il se peut que sa nature intime ne soit pas la même. Cependant, on a vu que des phénomènes de photodynamisme avaient été observés avec un extrait provenant d'une autre maison.

Bien qu'en général, il suffise de petites doses pour déclencher la photosensibilisation, peut-être n'avons-nous pas donné l'extrait éthéré en assez grande quantité.

L'espèce animale sur laquelle nous avons opéré réagit peut-être mal à la lumière. Chaque espèce, chaque individu même, possède une sensibilité particulière : le cobaye serait-il remarquablement réfractaire à l'action des rayons solaires ?

On sait que la composition de la lumière varie avec les saisons, et nous avons opéré au mois de septembre, tandis que la première observation eut lieu au printemps. Mais la seconde que nous rapportons a été relevée elle aussi en septembre, on en a même observé en octobre.

Notre opinion est que seule la nature de l'extrait et l'espèce animale peuvent intervenir, et si nous n'avons

pas pu reproduire d'accidents, c'est sans doute que le médicament était incapable de les amorcer.

Ainsi, il résulte des observations précédentes, qu'à la liste déjà longue des substances photosensibilisantes, il faut ajouter l'extrait éthéré de Fougère mâle. Mais ce médicament est fort complexe, et il est probable que, comme pour le sarrazin et le millepertuis, c'est seulement un de ses composants, qui est en jeu.

Nous pensons que de tous les composants de l'extrait, peu sont capables de déclencher ces accidents de photodynamisme, et peut-être, sont-ce les moins bien connus que l'on devrait accuser.

Cependant certains doivent retenir l'attention. Il y a dans l'extrait des substances colorées, de teinte plus ou moins bien définie, dont les variations sont dues peut-être à un dichoisme ou à une fluorescence (propriétés qui d'ailleurs vont souvent ensemble). Nous voulons parler du rouge filicite et de l'acide flavaspidique. L'une ou l'autre pourrait être à la base du phénomène, mais nous inclinierions plutôt pour le rouge filicique à cause de sa grande complexité et du rapprochement que l'on peut faire avec l'hypéricine, substance bien isolée de nature pigmentaire qui est la cause de la photosensibilisation par le millepertuis.

Nous voudrions insister particulièrement sur la présence de la chlorophylle dans l'extrait et exposer pourquoi, sans avoir de preuves, cependant, nous la soupçonnons fort d'être responsable.

Tout d'abord la présence de la chlorophylle bien démontrée est constante. L'action photosensibilisante de la chlorophylle est connue, aussi bien expérimentalement que cliniquement. C'est à elle que l'on rapporte la trifoliose. Or, toutes les chlorophylles ne semblent pas capables de provoquer ces accidents, car, en effet, les herbivores seraient condamnés à vivre à l'abri du soleil. Il semble que tout au moins par ingestion, seules les chlorophylles de certaines plantes — et même dans le même genre, pas tous les échantillons — peuvent donner lieu à un photodynamisme.

N'y-a-t-il pas là un rapprochement à faire avec l'extrait éthéré de Fougère mâle, qui lui aussi ne provoque pas toujours la photosensibilisation, et ce rapprochement ne semble-t-il pas plus séduisant quand on remarque la présence de la chlorophylle.

Sans prétendre que, dans l'extrait de fougère, c'est la chlorophylle qui est la sensibilisatrice, cette hypothèse toutefois explique la particularité du phénomène dans le cas du médicament.

La chlorophylle, substance complexe, a une composition chimique variable, cette composition varie d'abord d'une plante à l'autre et il est probable que dans une même plante, sa structure intime soit sujette à variations sous l'influence de la lumière qui a présidé à son élaboration.

Et alors, par cette même variabilité de la chlorophylle se trouverait expliquée la variabilité du photo-

dynamisme de l'extrait éthéré de Fougère mâle.

Nous avons vu que l'observation III démontre que l'absorption de la substance photosensibilisante est rapide, tandis que son élimination au contraire est lente.

La chlorophylle est une substance pigmentaire apparentée à l'hémoglobine et par suite aux pigments biliaires. En se basant sur cette parenté, on peut concevoir une pénétration rapide de la chlorophylle dans l'organisme et une fixation de celle-ci dans les tissus, analogue à ce qui se passe dans l'ictère, ce qui expliquerait la lenteur de l'élimination.

Les déductions que l'on peut tirer de cette troisième observation ne vont pas à l'encontre de l'hypothèse, elles viennent fortifier un peu l'idée que nous avons du rôle de la chlorophylle dans le photodynamisme de l'extrait de Fougère mâle.

CONCLUSIONS

A l'usage, l'extrait de Fougère mâle peut donner lieu à trois sortes d'accidents :

1° Les accidents dus à la toxicité propre de l'extrait éthéré ; ceux-ci ne sont pas fréquents ; chaque fois qu'ils ont été constatés, ils ont semblé être sous la dépendance d'une sensibilité particulière du sujet. Afin de les éviter, il sera bon d'employer le médicament à doses prudentes ; de « tâter » la sensibilité par l'utilisation des doses croissantes ; sur les troupeaux, de procéder par petits lots.

2° Les accidents dus à l'utilisation dans la préparation de l'extrait de certains solvants autres que l'éther, sont beaucoup plus graves. On connaît les propriétés toxiques du tétrachlorure de carbone et du tétrachloréthane. Quand on utilise ces produits comme solvants, il reste forcément une légère quantité de ces substances qui peuvent agir par elles-mêmes ou en entraînant des substances que l'éther respecterait. Contre ces sortes d'accidents, il faut rechercher un médicament bien préparé, exempt de toute trace d'impureté, et aussi frais que possible. Quand on traitera un grand nombre d'animaux à la fois, la division de l'ensemble en lots évitera beaucoup de mécomptes.

3° Les accidents de photosensibilisation sont certes les plus bénins ; contre eux, il ne semble pas qu'il y ait de précautions à prendre tenant à la qualité de l'extrait et il suffit, pour les éviter, de mettre les animaux à l'abri de la lumière.

En tenant compte de tous ces facteurs, nous pensons que ce médicament, dont les vertus tœnifuges sont connues depuis l'antiquité, et dont les effets certains contre la distomatose n'ont cessé d'être confirmés pendant ces vingt dernières années, est appelé à rendre encore de grands services en pathologie ovine. A l'heure actuelle, toutes les spécialités préconisées pour le traitement de la cachexie aqueuse à *Fasciola hepatica*, sont à base de Fougère mâle. Elles ne font que prétendre en livrer les seuls principes actifs avec un dosage précis sous une forme dont l'administration est très pratique. Mais dans l'état actuel de nos connaissances sur les principes actifs de cette drogue, on est bien embarrassé quand on doit faire un choix parmi la multitude des produits offerts par le commerce. En ce qui concerne la posologie, nos maîtres d'Alfort n'ont cessé d'insister sur elle, et, sur leurs conseils, on ne doit utiliser que les extraits dont le dosage est garanti. Pour ce qui est du mode d'administration, les accidents par fausse route sont bien rares avec l'émulsion huileuse d'extrait ; par contre, une personne inexpérimentée — et c'est le cas de l'éleveur et de ses collaborateurs, —

a tôt fait de provoquer la fausse déglutition d'une capsule.

Ainsi, pour toutes ces raisons, croyons-nous devoir rester fidèle à ce vieux médicament qui a résisté aux épreuves du temps et attendre, pour l'abandonner, d'en avoir un qui lui soit réellement supérieur.

VU : LE DOYEN,
BALTHAZARD.

VU : LE PRÉSIDENT,
LœPER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- BAYLE et FABRE. — Application des phénomènes de fluorescence à l'identification de divers médicaments. *Bull. sciences pharmacologiques*, 3 mars 1924.
- BIGOTEAU et BISSAUGE. — Hygiène et maladies du mouton. *Paris* 1912.
- BOULEY et RAYNAL. — Dictionnaire de médecine vétérinaire. T. XVI, pp. 263 et 174.
- BOURBON et CHOLLET. — Accidents de photosensibilisation chez le mouton à la suite d'administration de Fougère mâle. *Recueil de médecine vétérinaire*, 15 septembre 1927, p. 530.
- BUSQUET. — La circulation entéro-hépatique de la filicine. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 20 janvier 1923.
- CADIOT, LESBOUYRIES et RIES. — Traité de médecine des animaux domestiques. *Paris* 1925, pp. 177 et 219.
- CARRE. — Sur le « Tremblante » du mouton. *Revue générale de médecine vétérinaire*, t. XXXII, p. 239.
- CHICON. — Des sensibilisateurs photodynamiques. *Revue vétérinaire militaire*, 31 décembre 1924, p. 426.
- CORNEVIN. — Plantes vénéneuses, p. 153.
- DECHAMBRE. — Aliments du bétail. *Paris* 1906 p. 144.
— Aliments du Cheval. *Paris* 1903, p. 153.
- DUPUY. — Fagopyrisme. *Journal pratique de médecine vétérinaire* 1826, p. 151.
- ETIENNE G. et PERRIN M. — Deux cas d'ictère par hémolyse après ingestion d'extrait éthéré de Fougère mâle. *Le Progrès médical*, 40^e année, n° 6, 12 février 1912.
- FOVEAU DE COURMELLES. — *Revue de Pathologie comparée*, n° 241, 1923, p. 37.
— La radiophylaxie. *Paris* 1923.
- FROHNER Eugen. — Dr. med. Lehrbuch der Thierarztlichen Arzneimittellehre, 1889, pp. 497 et 498.

- FROIS. — Les intoxications par le tétrachloréthane. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 11 juillet 1922.
- GORIS A. et METIN M. — Diminution du titre en félicine dans les extraits de Fougère mâle. *Bulletin des sciences pharmacologiques*, T. XXXI, pp. 257 et 258.
- GORIS et VOISIN. — A propos du dosage de l'extrait de Fougère mâle et de l'unification des méthodes d'analyse. *Bulletin des sciences pharmacologiques*, 1912 XIX, pp. 703 et 710.
- GOUBEAU et KIEFFER (Paul). — Traitement de l'héryzipèle par le tétrachlorure de carbone iodé. *Bull. et mém. de la Soc. de Méd. de Paris*, 22 décembre 1921, 8, p. 602.
- GUILLAUME A. C. — Les radiations lumineuses en physiologie et thérapeutique. *Paris* 1927.
- Physique et physiologie générale de la photosensibilité et des phénomènes de la photosensibilisation. *Revue de Pathologie comparée*, 20 février 1927.
- HENRY Pr. — Accidents consécutifs à l'ingestion de millepertuis observés chez des chevaux. *Bull. de la Société centrale de médecine vétérinaire*, 4 décembre 1913.
- JACQUEMET et GOUBEAU. — Usage thérapeutique du tétrachlorure de carbone. *Bulletin Soc. théra.* 1920, 3, p. 110.
- JAUSION, RICHERT, DUFRENOY et GUILLAUME. — Les phénomènes de photosensibilisation. *Paris* 1927.
- KAUFFMANN. — Traité de thérapeutique et de matière médicale, 2^e édition, *Paris* 1910.
- LAMBLING E. — Précis de biochimie. 3^e éd. 1921, p. 464.
- MANQUAT A. — Thérapeutique, 6^e éd. 1911, t. I, p. 460.
- MARGERON Dr. — Contribution à l'étude de la photosensibilisation par les substances fluorescentes. *Thèse Paris* 1925.
- MIRANDE. — Sur une Fougère à acide cyanhydrique. *C. R. Ac. Sc.* 1918, n° 19 p. 695.
- MOUSSU G. Pr. — Cachexie aqueuse par distomatose. *Recueil de médecine vétérinaire*, février 1914, p. 73.
- Traitement des maladies à cysticerques par l'extrait de Fougère mâle. *Soc. biol.* LXVIII, p. 710.
- Les maladies du mouton. *Paris* 1923, pp. 99 et 232.
- OLLIVIER H. — Cours de physique générale. *Paris* 1928, tome II, p. 326.

- PERRIN. — Dosage de la filicine brute et de l'acide filicique dans l'extrait éthéré de Fougère mâle. *Répert. de pharmacie*. Paris 1919 30, p. 65.
- PLANCHON E. et COLLIN E. — Les drogues simples d'origine végétale. Paris 1895.
- RICHART M. R. — Le tétrachlorure de carbone dans le traitement des affections parasitaires des animaux. *Thèse Paris* 1926.
- RICHERT G. A. — Les pellagres animales. *Thèse Paris* 1926.
- RIGOT F. J. J. — Eléments de botanique médicale et hygiénique.
- ROGER et RICAUD. — Le tétrachlorure de carbone dans le traitement des affections parasitaires du tube digestif chez les ruminants. *Recueil de médecine vétérinaire*, Août 1929, p. 463.
- RNIZ M. G. — Traitement de la cachexie aqueuse par l'extrait éthéré de Fougère mâle. *Revue de hygiène y sanitad pcurias*, janv. fév. 1918.
- SCHMIDT E. — De l'extrait de Fougère mâle. *Thèse Paris* 1903.
- TROOST et PECHARD. — Traité élémentaire de chimie. Paris 1918, pp. 191, 329 et 692.
- Van den ECKOUT. — Eléments de thérapeutique générale vétérinaire et de pharmacodynamie. 2^e édit. Bruxelles 1926, pp. 207 à 210.
- VILLARS. — Histoire des plantes du Dauphiné.
-

Imprimerie PRAX Henri. — Marans (Ch.-Inf.). 1931
